

La concentración media ponderada en el tiempo se viene utilizando como un índice representativo de la dosis externa de los contaminantes químicos presentes en el aire de los lugares de trabajo. Sin embargo, el control biológico de los compuestos químicos presentes en el ambiente de trabajo, mediante determinaciones analíticas en especímenes biológicos recogidos del trabajador, se puede utilizar como índice representativo de dosis interna y, por tanto, compararlo con valores límite biológicos. En este trabajo se hace una revisión de diversos aspectos relacionados con el control biológico tales como metodologías, biomarcadores, especímenes biológicos, estrategia de muestreo, procedimientos analíticos y valores límite biológicos.

# Control biológico de la exposición a contaminantes químicos en higiene industrial

J. Francisco Periago Jiménez

Instituto de Seguridad y Salud Laboral de la Región de Murcia

## Introducción

**E**n Higiene Industrial, la evaluación del riesgo de exposición a contaminantes químicos se ha venido realizando tradicionalmente mediante criterios de valoración ambientales, es decir, determinando la concentración del xenobiótico en aire, lo que junto con el tiempo durante el cual el trabajador se encuentra inhalando el mismo, permite estimar la dosis externa recibida a lo largo de la jornada laboral.

Sin embargo, más recientemente, también se están utilizando criterios de valoración biológicos que se basan en la estimación de la dosis interna mediante la determinación de la concentración en fluidos biológicos, secreciones, excreciones o aire exhalado, de los compuestos químicos o sus metabolitos, así como la determinación de cambios bioquímicos reversibles originados por ellos, para su comparación con valores de referencia adecuados

(Berlin A. y cols, 1982). Este tipo de valoración del riesgo, que se denomina control biológico, se realiza con independencia de la vía de entrada de los xenobióticos en el organismo. Ambos criterios de valoración, ambiental y biológico, no son excluyentes sino complementarios.





El control biológico tiene como fin determinar la dosis interna de una sustancia química. Según el tipo de sustancia, el biomarcador o determinante analizado y el momento en que se realiza el muestreo, el término “interno” abarca diversos conceptos. Así, puede significar la cantidad de xenobiótico recientemente absorbida poco antes del muestreo (lo que habitualmente sucede con los disolventes en aire alveolar o en sangre durante la jornada de trabajo), o la recibida durante el día anterior al muestreo (cuando se determina la concentración de un disolvente en aire alveolar o en sangre 16 horas después de finalizar la exposición), o durante los últimos meses, cuando se trata de una sustancia con una vida media suficientemente prolongada en el compartimento que se investiga (como sucede con ciertos metales en sangre).

En otras circunstancias, la dosis interna puede significar la cantidad total de sustancia almacenada en uno o varios compartimentos o en todo el organismo (como sucede en el caso de la determinación de disolventes halogenados en aire exhalado al iniciar el último día de la semana de exposición). También es el caso de los tóxicos muy acumulativos, como ciertos plaguicidas organoclorados, en los que la determinación de su concentración en sangre refleja la cantidad acumulada en el tejido adiposo. En las situaciones más favorables el parámetro medido puede informar sobre la cantidad de sustancia o sus metabolitos activos fijados a los lugares de acción crítica.

El control biológico de la exposición laboral a compuestos químicos proporciona una evaluación del

riesgo para la salud más ajustada que el control ambiental ya que un parámetro biológico, que refleje la dosis interna, está necesariamente más relacionado con los efectos biológicos tóxicos que una medición de la concentración ambiental. Además, presenta la ventaja de integrar todas las vías de entrada de los contaminantes: respiratoria, digestiva y percutánea, permitiendo en ciertos casos estimar la posible contribución de cada una de ellas en la dosis interna (Cardona y col, 1996). También permite reflejar la influencia de los hábitos higiénicos personales, tales como la limpieza de manos o comer y fumar en el puesto de trabajo. Así mismo, pone de manifiesto aspectos concretos de la exposición,

como variaciones individuales en la velocidad de absorción de un compuesto químico, el efecto de la carga de trabajo del individuo expuesto, o el tamaño y solubilidad de las partículas del agente contaminante. Finalmente debemos tener en cuenta que el control biológico permite estimar otras exposiciones distintas a las de origen laboral debidas al lugar de residencia, actividades de ocio, hábitos alimenticios, etc., que pueden constituir una exposición de fondo que incremente o potencie la estrictamente laboral.

Para abordar adecuadamente un programa de control biológico es preciso conocer previamente las características del compuesto químico, bajo el punto de vista toxicocinético y toxicodinámico, sus vías principales de entrada, sus mecanismos de biotransformación, sus mecanismos y vías de eliminación, la especificidad y abundancia de sus metabolitos en los distintos fluidos biológicos, etc. Por otro lado es necesario realizar pre-





viamente estudios experimentales que, basándose en los aspectos anteriormente mencionados, busquen relaciones entre parámetros de exposición ambiental y niveles biológicos de aquellos determinantes que se puedan considerar más adecuados para estimar la dosis interna del compuesto, con objeto de determinar valores límites que permitan interpretar los resultados obtenidos, cuando el control biológico se extienda a la población expuesta como una herramienta preventiva.

A efectos prácticos, para realizar un programa de control biológico es necesario saber el determinante o biomarcador que se va a utilizar, el espécimen biológico en el que se va a determinar, cómo y cuando se va a recoger la muestra, cómo se va a cuantificar y respecto a qué valor de referencia se va a comparar. Todos estos aspectos están relacionados entre sí puesto que unos condicionan otros, por ejemplo la utilización de un determinado valor límite puede condicionar el tipo de muestra, el espécimen y la estrategia de muestreo, por tanto es necesario ajustar todo el proceso a fin de obtener resultados comparables.

### Marcadores biológicos

Los marcadores biológicos, también denominados determinantes o indicadores biológicos de exposición a un compuesto químico pueden ser, según su naturaleza, el propio compuesto, sus metabolitos característicos, productos procedentes de reacciones de conjugación del compuesto o de sus metabolitos que se puedan producir en los ciclos bioquímicos endógenos, aductos formados por reacción del compuesto o por sus metabolitos con macromoléculas, interferencias bioquímicas o enzimáticas medibles, etc. (Que Hee S.S., 1997)

Atendiendo al tipo de información que suministren se puede distinguir distintos tipos de indicadores. Indica-

res de dosis son aquellos que suministran información sobre la dosis interna de un compuesto, ya sean de dosis real, es decir aquellos que indican la cantidad de xenobiótico presente en organismo o de dosis efectiva entendiendo por tales los que reflejan la interacción entre el tóxico y el órgano crítico. Indicadores de efecto, que, a su vez, pueden ser de efecto bioquímico, cuando reflejan una alteración de parámetros bioquímicos (como la actividad enzimática), de efecto fisiológico que están basados en las variaciones fisiológicas inducidas por un tóxico (generalmente del sistema nervioso o respiratorio), o de efecto biológico precoz que son aquellos que reflejan las manifestaciones iniciales de los

efectos adversos característicos. Finalmente, los indicadores de acumulación, ya sea diaria o semanal, reflejan la cantidad de compuesto acumulado en los compartimentos biológicos en que se encuentran almacenados (por ejemplo, en el tejido graso).

### Especímenes biológicos

Los medios biológicos en los que se puede determinar la presencia de los marcadores biológicos de exposición laboral están muy relacionados con las vías de entrada, distribución y eliminación de cada compuesto, así como con su naturaleza química. La mayoría de las determinaciones biológicas se realizan en sangre, orina o aire exhalado.

La sangre constituye el principal vehículo de transporte y distribución de los compuestos químicos en el cuerpo, por tanto la mayoría de las sustancias sistemáticamente activas o sus metabolitos se pueden encontrar en este medio (Lowry L. y cols, 1989). Por tanto, la sangre se puede utilizar para la determinación de la mayoría de compuestos inorgánicos y para los compuestos orgánicos que tengan bajas tasas de biotransformación y suficiente vida media. También es adecuado este medio para la determinación de sustancias unidas a macromoléculas, como la hemoglobina. Lauwerys recopila 17 indicadores biológicos de exposición para compuestos inorgánicos y 57 para compuestos orgánicos en sangre, proponiendo para algunos de ellos valores límite (Lauwerys R.R., 1994). En muchos casos, la concentración de disolventes volátiles en sangre tiene la misma significación que en aire alveolar, siendo esta técnica no invasiva mejor aceptada por los individuos expuestos.

La orina es fácil de recoger, se pueden utilizar grandes volúmenes de muestra y es también una técnica no invasiva. Se utiliza para realizar determinaciones de

compuestos inorgánicos, entre los que se pueden citar principalmente los metales (Rosemberg y col.,1989) y compuestos orgánicos o sus metabolitos solubles en agua. Las posibilidades que ofrecen las nuevas técnicas analíticas han permitido utilizar la determinación en este medio de los compuestos orgánicos sin metabolizar como indicadores biológicos de exposición (Ghittori S.,1987) (Gobba F. y cols, 1993), además la determinación de una sustancia sin biotransformar presenta mayor especificidad que la determinación de sus metabolitos en orina, siendo considerados en algunos casos como los más adecuados (Kawai T., 1996). Para compuestos con vida media corta o sujetos a fluctuaciones ambientales, las determinaciones en orina realizadas en muestras recogidas al final de la jornada, suelen reflejar mejor la dosis interna que las muestras puntuales en sangre o aire exhalado, puesto que la concentración del compuesto en orina generalmente refleja el nivel medio del xenobiótico en plasma durante el periodo de acumulación en la vejiga. Las determinaciones realizadas en orina de 24 horas son más representativas que las muestras puntuales, salvo en el caso de sustancias con vida media elevada como los metales, sin embargo este tipo de muestras no son fáciles de recoger en programas de control biológico laboral. Por otro lado, la concentración de un compuesto en este medio depende de la velocidad de producción de orina, por ello se pueden dar muestras demasiado diluidas o demasiado concentradas que no son útiles para el control biológico. La determinación de la creatinina urinaria o la densidad permiten descartar este tipo de muestras fuera de rango, por otro lado, la referencia de la concentración del determinante al contenido de creatinina, en el caso de que ésta sea pertinente, permite normalizar los resultados obtenidos en muestras de orina puntuales (Boeniger M. y cols,1993) (Allesio L. y cols,1985). En muchos casos es más útil la determinación de la velocidad de eliminación, es decir la cuantificación del determinante excretado en orina durante un periodo de tiempo concreto, sin embargo este tipo de muestras son difíciles de recoger en la práctica. Los indicadores de exposición en orina propuestos por Lauwerys son 28 para compuestos inorgánicos y 88 para compuestos orgánicos (Lauwerys R.R.,1994).

Las determinaciones en aire exhalado están limitadas a la exposición a compuestos orgánicos volátiles, es un método no invasivo y el mejor aceptado por la población por la sencillez de la toma de muestra (Wilson H.K.,1986), (Fiserova-Bergerova y cols. 1989), (Periago J.F,1991). El marcador biológico suele ser casi siempre el propio compuesto sin biotransformar, por lo que las determinaciones en este medio son muy específicas, ya que es prácticamente imposible la presencia de interferencias de carácter endógeno. Se debe distinguir entre "aire exhalado mezclado", que se obtiene durante una respiración normal, siendo por tanto una mezcla de aire alveolar y aire procedente del volumen muerto del siste-

ma respiratorio, y "aire exhalado final", que se obtiene al final de una exhalación y refleja principalmente la fracción alveolar. La concentración en aire exhalado final suministra una información más precisa del nivel del compuesto en sangre, pero cuando se quiere obtener esta fracción es preciso utilizar y validar dispositivos de muestreo que la seleccionen (Periago J.F. y cols, 1992). El momento del muestreo en relación con el periodo de la exposición es crítico y en función del mismo podemos obtener información relacionada con la exposición reciente o con la acumulación diaria o semanal.

Se han publicado numerosos trabajos experimentales donde se realizan estudios comparativos entre diversos indicadores biológicos de un compuesto químico, en distintos medios (Guillemin y col, 1988) (Angerer y cols, 1992) (Ghittori S., 1995) (Pierce CH., 1998)

### Estrategia de muestreo

En el control biológico la estrategia de muestreo viene determinada por el tipo de estimación de dosis interna que se quiera realizar, ya que la presencia de los indicadores biológicos en los distintos especimenes estará condicionada por la vida media del compuesto en los distintos compartimentos biológicos (Hoet P.,1996).





Así, en las determinaciones biológicas de compuestos orgánicos volátiles en sangre y aire exhalado, el momento de muestreo es crítico puesto que, en el periodo de exposición, los niveles del compuesto en estos medios reflejan la dosis que está llegando directamente al cerebro y si se recoge la muestra inmediatamente antes de finalizar el mismo, pueden dar una buena estimación de la dosis total diaria. Sin embargo, cuando finaliza la exposición, hay una caída brusca del nivel del compuesto como consecuencia de la fase de eliminación rápida procedente de los compartimentos ricos en vasos sanguíneos que, a su vez, va seguida de una etapa de eliminación más lenta procedente del aclaramiento de los compartimentos donde se ha acumulado, principalmente del tejido adiposo. En esta etapa de post-exposición, la concentración en aire alveolar puede constituir una estimación válida del nivel de concentración en sangre venosa. Por tanto, en las muestras recogidas al finalizar la exposición, tiene un influencia decisiva el tiempo transcurrido desde que esta cesó y ligeras variaciones de tiempo pueden significar variaciones considerables en la concentración en aire exhalado, mientras que las muestras recogidas a las 16 horas de finalizar ésta y las realizadas antes de iniciar la última jornada de trabajo de la semana, pueden dar una estimación de la acumulación diaria o semanal, respectivamente.

## Preparación de la muestra y análisis

Las muestras para el control biológico han de responder a unas características que garanticen la abundancia suficiente del determinante a analizar, que éste sea lo más específico posible y que los niveles esperables sean detectables por las técnicas analíticas que se vayan a utilizar.

Dependiendo de la naturaleza del compuesto, la determinación del mismo o sus metabolitos se deberá realizar

preferentemente en una fracción concreta, como sucede en muestras de sangre, donde será necesario especificar si la determinación se realizará en sangre total, plasma, suero o eritrocitos, puesto que el determinante se puede acumular preferentemente en alguno de estos compartimentos. Este aspecto se debe tener en cuenta, tanto en el acondicionamiento y transporte de la muestra, como en su preparación para el análisis. Algo similar sucede en las muestras de aire exhalado donde el tipo de fracción que se vaya a recoger condiciona la toma de muestra e incluso, los bajos niveles esperables pueden hacer preciso la concentración previa de la misma. Últimamente se han desarrollado

diversos procedimientos de selección y concentración de muestras en aire exhalado (Wilson H.K. y col., 1999).

El incremento en la aplicación y desarrollo de procedimientos de control biológico ha tenido como consecuencia la puesta a punto de numerosos procedimientos analíticos descritos en trabajos experimentales y de aplicación, así entre los publicados en el bienio 1994-95, aparecen 163 (Adkins J.E. y cols, 1995), en el bienio 1996-97, 321 (Harper M. y cols.1997) y en el bienio 1998-99, 129 (Draper W.M. y cols. 1999). Tanto el número de trabajos como la variedad de técnicas analíticas utilizadas nos da idea de la importancia creciente de este tema.

Entre las innovaciones instrumentales que más se han aplicado al control biológico cabe destacar las técnicas de espectrofotometría de absorción atómica con cámara de grafito, incluyendo accesorios tales como la plataforma L'vov y la corrección por efecto Zeeman o la técnica instrumental de plasma acoplado inductivamente - Espectrometría de masas (ICPMS), para el análisis de metales. Para el análisis de muestras orgánicas, las técnicas más utilizadas continúan siendo las de cromatografía líquida y cromatografía de gases-espectrometría de masas pero sobre todo, en este último caso, se han desarrollado y aplicado diversas técnicas auxiliares de concentración y preparación de muestras, tales como las de espacio de cabeza (Ghittori S., 1993) (Kok PW, y cols,1994), purga y trampa (Periago y cols,1996), desorción térmica (Periago y cols, 1993) (Prado C. y cols, 1997) o la más reciente de microextracción en fase sólida (Grote C. y col, 1997) (Lee M.R.,1998) (Fustinoni S.,1999).

## Interpretación de resultados

El control biológico debe ser interpretado de acuerdo con el nivel de conocimiento que en cada momento se

tenga sobre la relación entre exposición ambiental, exposición interna y riesgo de efectos adversos para la salud. Cuando se pueda establecer una relación cuantitativa entre exposición ambiental y dosis interna, el parámetro biológico se puede utilizar como un índice de exposición, sin embargo, cuando se puedan identificar relaciones cuantitativas entre dosis interna y efectos adversos para la salud el parámetro biológico se puede considerar como un indicador de riesgo para la salud. Sólo cuando la dosis interna se pueda relacionar cuantitativamente tanto con la exposición ambiental como con los efectos adversos para la salud, podemos obtener información de los parámetros biológicos sobre ambos riesgos. A veces no se conoce la relación entre dosis interna y efectos pero se puede relacionar ésta con la exposición ambiental, en estos casos puede reflejar indirectamente los efectos adversos. De hecho muchos valores límites biológicos se establecen a partir de valores límite ambientales, una vez comprobada la relación cuantitativa entre dosis interna y exposición ambiental, sin embargo esta estimación indirecta es menos real que la que se pudiera establecer entre dosis interna y efecto. La mayoría de los trabajos publicados están enfocados a la búsqueda de relaciones entre dosis interna y exposición en voluntarios o población expuesta laboralmente.

### Valores límite de referencia

Se han publicado numerosos trabajos relacionados con propuestas de adopción de valores límite biológicos, muchos de ellos basados en la aplicación de modelos farmacocinético-fisiológicos (Fiserova-Bergerova V.,1990) (Smith T.H.,1991) (Leung H.W.,1992) y la mayoría basados en numerosos estudios experimentales realizados con voluntarios o en población laboralmente expuesta.

Las dos instituciones internacionales más relevantes que publican anualmente lista de valores límite biológicos son la American Conference of Governmental Industrial Hygienist (ACGIH), que publica *Biological Exposure Indices (BEI)* y la Deutsche Forschungsgemeinschaft *Commission (DFG)* para la investigación de los daños derivados de la exposición a los compuestos químicos en el trabajo, que publica *Biological Tolerance Values (BAT)*. En nuestro país se han publicado recientemente *Valores Límites Biológicos (VLB)*, incluidos en el Documento "Límites de exposición profesional para Agentes Químicos en España 2000" editados por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT).

Los BEIs son valores de referencia para la evaluación de los riesgos

potenciales para la salud y representan los niveles de los determinantes biológicos que se corresponden con los determinados en especímenes biológicos de trabajadores expuestos por vía inhalatoria a concentraciones ambientales equivalentes a sus valores límite ocupacionales (TLVs). Un BEI no establece una distinción entre una exposición peligrosa para la salud, ya que, debido a las variaciones biológicas interindividuales, una medición individualizada de un parámetro biológico puede exceder el BEI sin que ello suponga necesariamente que exista un riesgo para la salud. Sin embargo, si las determinaciones biológicas efectuadas repetidamente en un mismo individuo superan el BEI, o si lo supera la mayoría de las determinaciones biológicas de un grupo de trabajadores expuestos al mismo ambiente laboral, se deben adoptar las medidas necesarias para reducir la exposición. En la revisión más reciente de los valores BEI (ACGIH, 2001) aparecen un total de 60 BEIs en sangre, orina y aire exhalado, correspondientes a 42 compuestos químicos.

Los BATs se definen como la máxima cantidad permisible de compuesto químico, sus metabolitos o cualquier desviación de los parámetros biológicos normales inducida por una sustancia en personas expuestas y se establecen en base a los datos científicos que permiten asegurar que esas concentraciones no tienen efectos adversos para la salud de los trabajadores. Al igual que los límites ambientales, se establecen bajo la suposición de que las personas están expuestas 8 horas diarias y 40 horas semanales. Estos valores se definen en términos de concentración o velocidad de formación o excreción (cantidad por unidad de tiempo) y se conciben como valores "techo" para la salud. En la documentación más reciente de los valores BAT (DFG, 2000), se recoge un total de 55 BATs en sangre y orina, correspondientes a 45 compuestos químicos. No hay valores BAT establecidos para sustancias que, por su propia acción o por los productos de reacción intermedia o metabolitos, puedan



constituir un riesgo de cáncer, ya que en este caso no es posible establecer un nivel seguro en medios biológicos. En estos casos la Comisión investiga las relaciones entre la concentración del carcinógeno en el ambiente de trabajo y la de la sustancia o sus metabolitos en el medio biológico a la que denomina exposición equivalente para sustancias carcinogénicas (EKA). Así, establece un grupo de 13 compuestos carcinogénicos o con sospecha de serlo, para los cuales se pueden establecer este tipo de relaciones entre los niveles ambientales y biológicos, así como otro grupo de 9 compuestos, para los cuales no se puede evaluar suficientemente esta relación.

Los VLB son valores de referencia para los indicadores biológicos asociados a la exposición a los agentes químicos. En general, representan los niveles más probables de los indicadores en los trabajadores sometidos a una exposición global a agentes químicos equivalente, en términos de dosis absorbida, a una exposición exclusivamente por vía inhalatoria del orden del VLA-ED, que es el valor límite de exposición ambiental diaria. La excepción a esta regla la constituyen algunos agentes para los que los VLA asignados protegen contra efectos no sistémicos. En estos casos, los VLB pueden representar dosis absorbidas superiores a las que se derivarían de una exposición por inhalación equivalente al VLA. Estos valores de referencia no están concebidos para ser utilizados como medida de los efectos adversos, por tanto en su concepción y filosofía de actuación son similares a los BEI. En la documentación más reciente de los VLB (INSHT, 2000), se recogen por primera vez un total de 51 VLB en sangre, orina y aire exhalado, correspondientes a 36 compuestos químicos.

## Discusión y conclusiones

BEIs y BATs reflejan un planteamiento diferente en su definición y por tanto en su interpretación. Los valores BEI están basados en la relación existente entre la intensidad de la exposición y el nivel biológico del determinante, mientras que los BATs se basan en la relación existente entre los niveles biológicos y los efectos para la salud. La fijación de límites biológicos basados en su relación con los límites ambientales está condicionada por el hecho de que sólo tiene en cuenta la vía inhalatoria y además los valores fijados estarán afectados indirectamente por las imprecisiones que se pudieran cometer en la fijación del límite ambiental. La principal dificultad que ofrece la fijación de aquellos que, como los valores BAT, se basan esencialmente en los efectos adversos para la salud, viene determinada por la dificultad de fijar los “niveles de efectos no observables” (NOEL), o los “niveles de efectos adversos no observables” (NOAEL) puesto que es difícil encontrar datos con la calidad y precisión necesaria, especialmente para exposiciones prolongadas en el tiempo. Por otro lado la fijación de valores límite basados en este criterio, impide conceptualmente la fijación de límites biológicos para las sustancias potencialmente cancerígenas. De hecho, como se ha indicado anteriormente, en su lista de valores para el año 2000 la comisión BAT establece correlaciones equivalentes entre exposiciones ambientales y niveles biológicos para 13 compuestos químicos carcinogénicos o sospechosos de serlo.

En general, los VLB tienen una concepción e interpretación similar a las de los BEIs, puesto que consideran su utilización como un complemento de valoración

ambiental, para comprobar la eficacia de los equipos de protección individual o para detectar exposiciones dérmicas o gastrointestinales. Por otro lado, los valores adoptados por el INSHT así como los criterios básicos para su utilización en la evaluación y control de los riesgos derivados de la exposición profesional a agentes químicos laborales tienen carácter de recomendación, constituyendo por tanto una referencia técnica. Los conceptos y valores incluidos en esta recomendación son el resultado de una evaluación crítica de los valores límite establecidos por diversas entidades y en el caso de discrepancia entre las referencias de dichas entidades se han



tenido en cuenta la fecha de actualización, la fiabilidad de los datos utilizados y los criterios de la UE para la adopción de límites comunitarios.

Así mismo se debe tener en cuenta que la Comisión Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo, ha recomendado que se apliquen en los lugares de trabajo los límites de exposición indicados en el Documento sobre límites de exposición profesional para agentes químicos en España. 2001-2002 (INSHT, 2001), donde vienen recogidos los Valores Límite Biológico.

El control biológico ha experimentado un notable desarrollo como una herramienta que puede contribuir eficazmente a la valoración del riesgo para la salud de los trabajadores, derivada de la exposición a contaminantes químicos. Cada vez es mayor el número de compuestos químicos para los que se dispone de valores límite biológicos que permitan la realización de programas de control biológico complementarios a su evaluación ambiental. Así, en la Figura 1 se sintetiza la evolución anual de los compuestos químicos para los cuales se adoptaron límites biológicos por la ACGIH y la DGF desde el año 1990 al 2000. En dicho periodo de tiempo prácticamente se ha duplicado el número de compuestos químicos para los cuales se han establecido límites biológicos de exposición y aunque todavía continúa siendo escaso, continuamente se van desarrollando nuevos indicadores biológicos y consecuentemente se adoptarán límites biológicos para los mismos. En la Tabla 1 se exponen los compuestos químicos para los que hay adoptados valores límite VLB y BAT correspondientes al año 2000, así como los valores BEI correspondientes al año 2001. El número total de compuestos químicos para los que hay adoptados límites biológicos de exposición o indicadores biológicos de exposición que se pueden rela-

cionar con exposiciones ambientales por alguna de las organizaciones citadas es de 77, incluyendo algunos que en realidad agrupan genéricamente a grupos más amplios, como es el caso de los compuestos metahemoglobinizantes o los inhibidores de la colinesterasa.

Por otro lado, también es creciente el número de artículos científicos y monografías específicas que profundizan en aspectos relacionados con el control biológico de la exposición laboral a compuestos químicos. Además de los trabajos que se han citado puntualmente, algunas de los cuales son revisiones temáticas muy documentadas, también hay numerosas publicaciones monográficas que abordan este tema a nivel general o específico. Entre las más recientes se puede citar, la titulada "Biological Monitoring of chemical exposure in the workplace", editada por la Organización Mundial de la Salud, donde se ha recopilado una serie de estudios sobre control biológico detallando, para cada uno de los compuestos químicos considerados, aspectos tóxicos, toxicocinéticos, indicadores biológicos, métodos de análisis, etc. En sus dos volúmenes se incluyen metales, disolventes, plaguicidas organofosforados, monóxido de carbono, fluoruros, aminas aromáticas e hidrocarburos policíclicos aromáticos (WHO Vol 1, 1996) (WHO Vol 2, 1996). Otra monografía que aborda detalladamente este tema es la editada por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo bajo el título "Control Biológico de los trabajadores expuestos a contaminantes químicos" (Obiols J.1998).

Finalmente cabe señalar que, para aquellas tareas que no están sujetas a exposiciones continuadas a lo largo de la jornada laboral, resulta muy complicada la evaluación de los riesgos mediante la estimación de la dosis externa, ya que al ser estas exposiciones esporádicas y de carácter aleatorio, es enorme difícil programar un muestreo

ambiental que permita estimar la dosis externa, así como su comparación con los valores de referencia. En estos casos, tan comunes en nuestro ámbito sociolaboral, la estimación de la dosis interna mediante el control biológico, puede ser de gran utilidad para valorar los riesgos derivados de la exposición intermitente u ocasional a contaminantes químicos.

**FIGURA 1**

**Evolución del número de compuestos químicos para los que se han adoptado límites biológicos de exposición en el periodo 1990-2000**

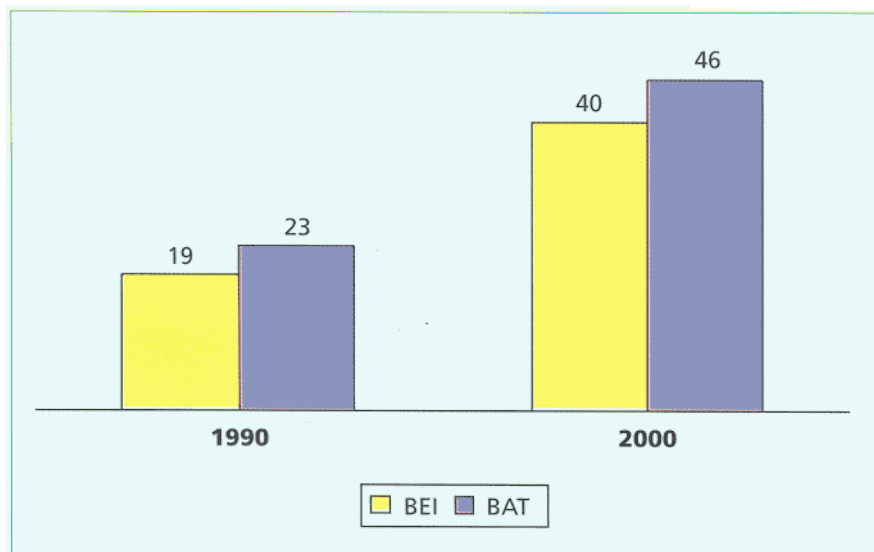




TABLA 1

AGENTE QUIMICO	VLB (2001)		BEI (2001)		BAT (2000)	
	Indicador	Espécimen	Indicador	Espécimen	Indicador	Espécimen
Acetato de 2-etoxietilo	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
Acetato de 2-metoxietilo			Metabolito	Orina		
Acetona	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina
Acrilamida					Metabolito (E2)	Eritrocitos
Acilonitrilo					Metabolito (E1)	Eritrocitos
Alcohol isopropílico					Metabolito	Orina
					Metabolito	Sangre
Alcohol metílico	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina
Aluminio					Inmetabolizado	Orina
4-aminobifenilo					Inmetabolizado (E2)	Orina
					Inmetabolizado (E2)	Eritrocitos
Anilina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Inmetabolizado	Orina
	(1)	Sangre	(1)	Sangre	(1)	Sangre
Arsénico y comp. solubles incluyendo arsenamina	Inmetabolizado	Orina	Metabolito	Orina		
Benceno	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito (E1)	Orina
					Inmetabolizado (E1)	Sangre
Bencidina					Inmetabolizado (E2)	Orina
					Inmetabolizado (E2)	Sangre
Bromuro de metilo					Metabolito (E2)	Plasma
Alcohol n-butílico					Inmetabolizado	Orina
p-Tert-butilfenol					Inmetabolizado	Orina
Cadmio y comp. Inorgánicos	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado (E2)	Orina
	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado (E2)	Sangre
Clorobenceno	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
Cloruro de vinilo					Metabolito (E1)	Orina
Cobalto y comp. Inorgánicos excepto óxidos	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado (E1)	Orina
	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado (E1)	Sangre
Cromatos alcalinos					Inmetabolizado (E1)	Orina
					Inmetabolizado (E1)	Eritrocitos
Cromo (VI), humos solubles en agua	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina		
Cumeno					Metabolito	Orina
					Inmetabolizado	Sangre
4,4'-Diaminodifenilmetano					Inmetabolizado (E2)	Orina
					Inmetabolizado (E2)	Eritrocitos
1,4-Diclorobenceno					Metabolito	Orina
Diclorometano					Inmetabolizado	Sangre
					(2)	Sangre
N, N-Dimetilacetamida	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
N, N-Dimetilformamida	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
Disulfuro de carbono	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
Etileno					Metabolito (E1)	Eritrocitos

*(Continúa en la página siguiente)*

(viene de página anterior)

AGENTE QUIMICO	VLB (2001)		BEI (2001)		BAT (2000)	
	Indicador	Espécimen	Indicador	Espécimen	Indicador	Espécimen
Estireno	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
			Inmetabolizado	Sangre		
Etilbenceno	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Inmetabolizado	Sangre
			Inmetabolizado	Aire exhalado	Metabolito	Orina
Etilen glicol dinitrato					Inmetabolizado	Sangre
Etilen glicol monobutil éter					Metabolito	Orina
2-Eoxietanol	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
Fenol	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina
Fluoruro de Hidrógeno	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina
Fluoruros	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina
Furfural	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina		
Halotano					Metabolito	Sangre
Hexaclorobenceno					Inmetabolizado	Plasma
n-Hexano	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
			Inmetabolizado	Aire exhalado		
Hidracina					Inmetabolizado (E1)	Orina
					Inmetabolizado (E1)	Plasma
Inductores de la metahemoglobina	(1)	Sangre	(1)	Sangre		
Lindano					Inmetabolizado	Plasma
Mercurio, mercurio metálico y comp. inorgánicos	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina
	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado	Sangre
Mercurio, compuestos orgánicos					Inmetabolizado	Sangre
Metilbutilcetona					Metabolito	Orina
4,4'-Metilen bis(2-cloroanilina)			Inmetabolizado	Orina		
4,4-Metilen difenil isocianato					Metabolito	Orina
Metiletilcetona	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina
Metilisobutilcetona	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina
2-Metoxietanol			Metabolito	Orina		
Monóxido de carbono	(2)	Sangre	(2)	Sangre	(2)	Sangre
	Inmetabolizado	Aire exhalado	Inmetabolizado	Aire exhalado		
2-Naftilamina					Inmetabolizado (E2)	Orina
					Inmetabolizado (E2)	Eritrocitos
Níquel					Inmetabolizado (E1)	Orina
Nitrobenceno	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Sangre
	(1)	Sangre	(1)	Sangre		
Nitroglicerina					Metabolito	Plasma
Organofosforados inhibidores de la colinesterasa	(3)	Eritrocitos	(3)	Eritrocitos	(3)	Eritrocitos
Óxido de etileno					Metabolito (E1)	Eritrocitos
Paratión	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
	(3)	Eritrocitos	(3)	Eritrocitos	(3)	Eritrocitos
Pentaclorofenol	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado (E1)	Orina
	Inmetabolizado	Plasma	Inmetabolizado	Plasma	Inmetabolizado (E1)	Plasma

(continúa en la página siguiente)

(viene de página anterior)

AGENTE QUIMICO	VLB (2001)		BEI (2001)		BAT (2000)	
	Indicador	Espécimen	Indicador	Espécimen	Indicador	Espécimen
Pentóxido de vanadio	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
Percloroetileno	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina		
	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado (E2)	Sangre
Percloroetileno	Inmetabolizado	Aire exhalado	Inmetabolizado	Aire exhalado		
Plomo y sus comp. iónicos	Metabolito	Orina				
	Metabolito	Sangre				
	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado	Sangre
Sulfato de dimetilo					Metabolito (E1)	Eritrocitos
Tetracloruro de carbono					Inmetabolizado	Sangre
Tetraetilo de plomo					Metabolito	Orina
Tetrahidrofurano			Inmetabolizado	Orina	Inmetabolizado	Orina
Tetrametilo de plomo					Metabolito	Orina
Tolueno	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado	Sangre	Inmetabolizado	Sangre
Tolueno 2,4-diamina					Inmetabolizado (E1)	Orina
1,1,1-Tricloroetano			Metabolito	Orina		
	Inmetabolizado	Sangre	Metabolito	Sangre	Inmetabolizado	Sangre
			Inmetabolizado	Aire exhalado		
Tricloroetileno	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito (E2)	Orina
	Metabolito	Sangre	Metabolito	Sangre	Metabolito (E2)	Sangre
			Inmetabolizado	Sangre		
			Inmetabolizado	Aire exhalado		
Trióxido de arsénico					Metabolito (E1)	Orina
Xilenos	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina	Metabolito	Orina
					Inmetabolizado	Sangre

(1) Metahemoglobina

(2) Carboxihemoglobina

(3) Colinesterasa

(E1) Sustancias carcinogénicas o sospechosas de serlo para las que se pueden evaluar correlaciones entre la concentración ambiental de esta sustancia y sus metabolitos en fluidos biológicos (EKA)

(E2) Sustancias carcinogénicas o sospechosas de serlo para las que no se pueden evaluar correlaciones entre la concentración ambiental de esta sustancia y sus metabolitos en fluidos biológicos (EKA) o solamente se pueden evaluar de una forma incompleta

## Bibliografía

ADKINS, J. E.; HENRY, N. W. Industrial Hygiene. Anal Chem. 1995, 67, 349R-376R.

ALLESIO, L.; BERLIN, A.; DELL'ORTO, A. y cols. Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. Int. Arch. Occup Environ Health. 1985, 55, 99-106.

American Conference of Governmental Industrial Hygienist. Threshold Limit Values and Biological Exposures Indices for 1999. Cincinnati, Ohio. Ed. ACGIH, 2001.

ANGERER, J.; HÖRSCH, B. Determination of aromatic hydrocarbons and their metabolites in human blood and urine. J. Chromatogr. 1992, 580, 229-255.

- BERLIN, A.; YODAIKEN, R. E.; LOGAN, D. C. International Seminar on the Assessment of Toxic Agents at the Workplace. Roles of Ambient and Biological Monitoring. Int. Arch. Occup Environ Health, 1982, 50, 197-201
- Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Volume 1. Geneva, Ed. Work Health Organization 1996
- Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Volume 2. Geneva, Ed. Work Health Organization 1996.
- BOENINGER, M.; LOWRY, L.; ROSEMBERG, J. Interpretation of urine results used to assess chemical with emphasis on creatinine adjustments: a review. Am Ind Hyg Assoc J. 1993, 54, 615-627

- CARDONA, A.; MARHUENDA, D.; PRIETO, M. J.; MARTÍN, J.; PERIAGO, J. F.; SÁNCHEZ, J. M. Behaviour of urinary 2,5-hexanedione in occupational co-exposure to n-hexane and acetone. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1996, 68, 88-93.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2000. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemicals Compounds in the Work Area Report n° 36. New York, Ed. Wiley-VCH Publishers. 2000
- DRAPER, W. M.; ASHLEY, K.; GLOWACKI, C. R.; MICHAEL, P. R. Industrial Hygiene Chemistry: Keeping Pace with rapid change in the workplace. *Anal Chem*. 1999, 71, 33R-60R.
- FISEROVA-BERGEROVA, V.; LOWRY, L.; ROSEMBERG, J. Biological monitoring II: measurement in exhaled air. *Appl Ind Hyg*. 1989, 4, F10-F13
- FISEROVA-BERGEROVA, V. Application of toxicokinetic models to establish biological exposure indicators. *Ann Occup Hyg*. 1990, 34, 639-651.
- FUSTINONI, S.; GIAMPICCOLO, R.; PULVIRENTI, S. y cols. Headspace solid-phase microextraction for the determination of benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes in urine. *J. Chromatogr B*, 1999, 723, 105-115.
- GHITTORI, S.; FIORENTINO, M. L.; MAESTRI, L. y cols. Urinary excretion of unmetabolized benzene as an indicator of benzene exposure. *J. Toxicol Environ Health*, 1993, 38, 233-243.
- GHITTORI, S.; MAESTRI, L.; FIORENTINO, M. L. y cols. Evaluation of occupational exposure to benzene by urinalysis. *Int Arch. Occup Environ Health*. 1995, 67, 195-200.
- GHITTORI, S.; IMBRIANI, M.; PEZZAGNO, G.; CAPODAGLIO, E. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1987, 48, 786-790.
- GOBBA, F.; GALASI, M.; GHITTORI, S.; IMBRIANI, M.; PUGLIESE, F.; CAVALLERI, A. Urinary styrene in the biological monitoring of styrene exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1993, 19, 175-182.
- GROTE, C.; PAWLISZYN, J. Solid-phase microextraction for the analysis of human breath. *Anal Chem*. 1997, 69, 587-596.
- GUILLEMIN, M. P.; BERODE, M. Biological monitoring of styrene: a review. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1988, 49, 497-505.
- HARPER, M.; GLOWACKI, C. R.; MICHAEL, P. R. Industrial Hygiene. *Anal Chem*. 1997, 69, 307R-327R.
- HOET, P. General Principles in Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Volume 1. Geneva, Ed. Work Health Organization 1996.
- Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. 2001-2002. Ed. INSHT 2001.
- KAWAI, T.; MIZUNUMA, K.; OKADA, Y.; HORIGUCHI, S.; IKEDA, M. Toluene itself as the best urinary marker of toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996, 68, 289-297.
- KOK, P. W.; ONG, C. N. Blood and urinary benzene determined by headspace gas chromatography with photoionization detection. *Int Arch Occup Environ Health*, 1994, 66, 195-201.
- LAUWERYS, R.R. Toxicología Industrial e intoxicaciones profesionales, Barcelona, Ed. Masson, 1994
- LEE, M. R.; YEH, Y. C.; HSIANG, W. S. y cols. Application of solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry for the determination of chlorophenols in urine. *J. Chromatogr B*, 1998, 707, 91-97.
- LEUNG, H. Use of physiologically based pharmacokinetics models to establish biological exposure indices. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1992, 53, 369-374
- OBIOLS, J. Control Biológico de los trabajadores expuestos a contaminantes químicos. Barcelona, Ed. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1998
- PERIAGO, J. F. Control biológico de disolventes mediante aire exhalado. Madrid. Ed. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1991
- PERIAGO, J. F.; LUNA, A.; MORENTE, A.; ZAMBUDIO, A. Design and evaluation of an exhaled breath sampler for biological monitoring of organic samples. *J. Appl Toxicol*. 1992, 12, 91-96
- PERIAGO, J. F.; PRADO, C.; IBARRA, I. Application of thermal desorption to the biological monitoring of organic compounds in exhaled breath. *J. Chromatogr A*. 1993, 657, 147-153
- PERIAGO, J. F.; PRADO, C.; LUNA, A. Purga and tramp method for the determination of styrene in urine. *J. Chromatogr A*. 1996, 719, 53-58.
- PIERCE, C. H.; DILLS, R. L.; MORGAN, M. S.; VIVINI, P.; KALMAN, D. A. Biological monitoring of controlled toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998, 71, 433-444.
- PRADO, C.; TORTOSA, J. A.; IBARRA, I.; PERIAGO, J. F. Biological monitoring of occupational exposure to isoflurane by measurement of isoflurane exhaled breath. *J. Appl Toxicol*. 1997, 17, 179-183.
- Que Hee S.S. Biological Monitoring en: Di Nardi S.R. The Occupational Environment. Its evaluation and control. Fairfax, Virginia, Ed. AIHA Press, 1997
- ROSEMBERG, J.; FISEROVA-BERGEROVA, V.; LOWRY, L. Biological monitoring IV: Measurements in Urine. *Appl Ind Hyg*. 1989, 4, F16-F21.
- SMITH, T. J. Pharmacokinetics models in the development of exposure indicators in toxicology. *Ann Occup Hyg*. 1991, 35, 543-560.
- WILSON, H. K. Breath analysis: Physiological basis and sampling techniques. *Scand J Work Environ Health*. 1986, 12, 174-192.
- WILSON, H. K.; MONSTER, A. C. New Technologies in the use of exhaled breath analysis for biological monitoring. *Occup Environ Med*. 1999, 56, 753-757.